

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP04/018692

International filing date: 08 December 2004 (08.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-234164  
Filing date: 11 August 2004 (11.08.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

08.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 8月11日  
Date of Application:

出願番号 特願2004-234164  
Application Number:

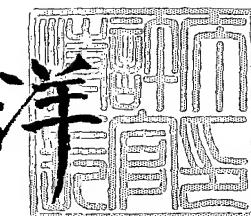
[ST. 10/C] : [JP2004-234164]

出願人 千寿製薬株式会社  
Applicant(s):

2005年 1月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】  
【整理番号】  
【提出日】  
【あて先】  
【国際特許分類】

特許願  
S30J1462  
平成16年 8月11日  
特許庁長官殿  
C07C233/00  
A61K 31/16

## 【発明者】

【住所又は居所】  
【氏名】

兵庫県神戸市西区狩場台3丁目7番地26-202  
白崎 仁久

## 【発明者】

【住所又は居所】  
【氏名】

兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1 307号  
宮下 裕幸

## 【発明者】

【住所又は居所】  
【氏名】

兵庫県神戸市北区泉台3丁目16番地の10  
中村 雅之

## 【発明者】

【住所又は居所】  
【氏名】

兵庫県神戸市須磨区白川台1丁目26番地の7  
井上 淳

## 【特許出願人】

【識別番号】  
【氏名又は名称】

000199175  
千寿製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】  
【弁理士】

100077012  
岩谷 龍

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】  
【出願日】

特願2003-415764  
平成15年12月12日

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】  
【納付金額】

066372  
16,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】  
【物件名】  
【物件名】  
【包括委任状番号】

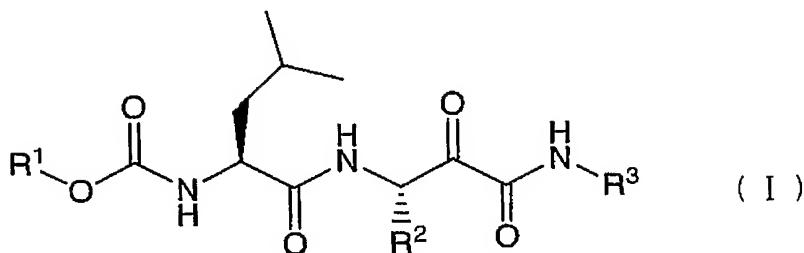
特許請求の範囲 1  
明細書 1  
要約書 1  
0318665

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

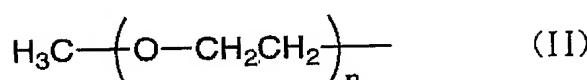


(式中、R<sup>1</sup>は低級アルコキシ基または複素環基で置換された低級アルキル基を示すか、複素環基を示し、R<sup>2</sup>はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>はハロゲン、低級アルコキシ基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示すか、縮合多環式炭化水素基を示す。) で表される化合物。

【請求項 2】

R<sup>1</sup>で示される低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基が、式 (II)

【化 2】



(nは1～5を示す。) で示される基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基に置換した複素環基が、低級アルキル基を有していてもよいピリジルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>1</sup>で示される複素環基のヘテロ原子が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>3</sup>で示される低級アルキル基がシクロプロピル基である請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサベンチルエステル、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステル、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステルまたは((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-(ピリジン-2-イル)エチルエステル。

【請求項 7】

請求項 1 または 6 記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項 8】

カルバイン阻害剤である請求項 7 記載の医薬。

【請求項9】

カルパインが関与する疾患の予防および／または治療剤である請求項8記載の医薬。

【請求項10】

カルパインが関与する疾患が、虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網膜疾患、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症または血管新生を伴う疾患である請求項9記載の医薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】 $\alpha$ -ケトアミド誘導体、その製造方法、およびその用途

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、カルパイン阻害活性を有する新規 $\alpha$ -ケトアミド誘導体に関する。また、本発明は新規 $\alpha$ -ケトアミド誘導体を含有する医薬に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

カルパインは生体内に広く分布する細胞質内のタンパク分解酵素の一つであり、カルシウムイオンで活性化される。現在では、このカルパインの異常な活性化が脳卒中、クモ膜下出血、アルツハイマー病、虚血性疾患、筋ジストロフィー、白内障、血小板凝集、関節炎などの種々の疾患に関与していることが明らかとなっている（非特許文献1参照。）。

一方、カルパイン阻害剤は水晶体培養による実験的白内障モデルにおいて、水晶体の透明維持に効果があり、白内障治療剤などとして有用であることが分ってきている（非特許文献2、特許文献1参照。）。

これまで報告されているカルパイン阻害剤としては、ペプチドハロメタン誘導体、ペプチドジアゾメタン誘導体、ペプチジルアルデヒド誘導体などが挙げられる（例えば、特許文献2～5、非特許文献3～4参照）。

【特許文献1】国際公開第93/23032号パンフレット

【特許文献2】特公平6-29229号公報

【特許文献3】欧州特許出願公開第0771565号明細書

【特許文献4】米国特許第6057290号明細書

【特許文献5】特開平10-147564号公報

【非特許文献1】トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス（Trends in pharmaceutical sciences）、1994年、第1

5巻、p. 412

【非特許文献2】カレント・アイ・リサーチ（Current eye research）、1991年、第10巻、p. 657～666

【非特許文献3】ザ・バイオケミカル・ジャーナル（The Biochemical journal）、1988年、第253巻、p. 751～758

【非特許文献4】ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of medicinal chemistry）、1992年、第35巻、216～220頁

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

経口吸収性が高く、適度な血中濃度持続性を有し、かつ強力なカルパイン阻害活性を有する化合物を開発することである。

## 【課題を解決するための手段】

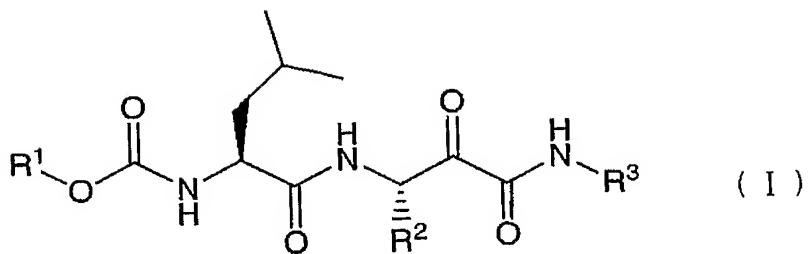
## 【0004】

本発明者らは、経口吸収性が高く適度な血中持続性を持つカルパイン阻害剤を創製することを目的に種々検討した。本発明者らは、分子中に両親媒性基を有する $\alpha$ -ケトアミド誘導体をデザインした。本発明者らは、これら化合物のなかにカルパインの酵素阻害活性を有し、かつ経口吸収性の高い化合物を見出し、さらに研究を進めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)

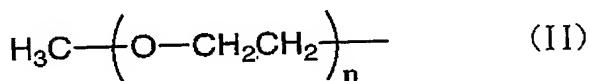
## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルコキシ基または複素環基で置換された低級アルキル基を示すか、複素環基を示し、R<sup>2</sup>はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>はハロゲン、低級アルコキシ基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示すか、縮合多環式炭化水素基を示す。)で表される化合物、

(2) R<sup>1</sup>で示される低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基が、式(II)

## 【化2】



(nは1～5を示す。)で示される基である上記(1)記載の化合物、

(3) R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基に置換した複素環基が、低級アルキル基を有してもよいピリジルである請求項1記載の化合物。

(4) R<sup>1</sup>で示される複素環基のヘテロ原子が酸素原子である上記(1)記載の化合物

、(5) R<sup>3</sup>で示される低級アルキル基がシクロプロピル基である上記(1)～(4)のいずれかに記載の化合物、

(6) ((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサベンチルエステル、((1S)-1-チルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサベンチルエステル、((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ビル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ビル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ビル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステルまたは((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-2-(ピリジン-2-イル)エチルエステル、

(7) 上記(1)または(6)記載の化合物を含有してなる医薬、

(8) カルパイン阻害剤である上記(7)記載の医薬、

(9) カルパインが関与する疾患の予防および/または治療剤である上記(8)記載の医薬、および

(10) カルパインが関与する疾患が、虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網膜疾患、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症または血管新生を伴う疾患である上記(9)記載の医薬、に関する。

## 【発明の効果】

## 【0005】

本発明の化合物は、経口吸収性が高く適度な血中持続性を持つカルパイン阻害剤である

ので、カルパインが関与する疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症（例えば黄斑部浮腫、網膜剥離、視神經炎、視野異常、光覚異常、色覚異常など）、血管新生を伴う疾患などの予防または治療剤として用いることができる。

本発明の化合物は経口吸収性に優れているので、本発明を含有する医薬は経口投与できる。

また、本発明の化合物は、毒性も低く安全に使用できる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0006】

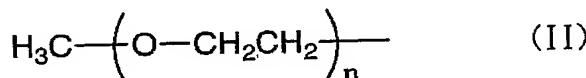
上記一般式（I）中、R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルキル基が好ましく、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペニチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1-エチル-2-メチルプロピル、チルブチル、1-エチルブチルが挙げられる。より好ましくは炭素数2または3の直鎖1, 1, 2-トリメチルプロピルが挙げられる。R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基としてはとりわけエチルが好ましい。

##### 【0007】

上記R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基に置換する低級アルコキシ基としては、炭素数1～3の低級アルコキシ基が好ましく、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。該アルコキシ基は、更に上記した低級アルコキシ基で置換されているものも好ましく用いることができる。

R<sup>1</sup>で示される低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基の好ましい基は、式（II）

##### 【化3】



(nは1～5を示す。)であり、とりわけnが1～4のものが好ましい。

##### 【0008】

上記R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基に置換する複素環基としては、低級アルキル基を有していてもよいピリジルが好ましい。ピリジルとしては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。該ピリジルが有していてもよい低級アルキル基としては、炭素数1～3の低級アルキル基が好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。

##### 【0009】

R<sup>1</sup>で示される複素環基は、例えば、硫黄原子、酸素原子または/および窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員芳香族、または部分若しくは完全還元型の飽和複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼビニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テル、イソキサゾリジニル、テトラヒドロチオフェニルなどであり、好ましくは、飽和複素環基トラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニルなどであり、好ましくは、酸素原子を含む5乃至6員飽和複素環基であり、特に好ましくあり、更も好ましくは、酸素原子を含む5乃至6員飽和複素環基であり、特に好ましく

は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルである。

**【0010】**

$R^2$  で示される低級アルキル基としては、上記した  $R^1$  で示した低級アルキル基と同様であるが、好ましくは、メチル、エチル、イソブチルである。 $R^2$  で示される低級アルキル基は、フェニル基で置換されていることが好ましい。 $R^2$  で示されるフェニル基で置換された低級アルキル基の好ましい例は、ベンジル、フェニルエチルである。

**【0011】**

$R^3$  で示される低級アルキル基としては、上記した  $R^1$  で示した低級アルキル基と同様である。 $R^3$  で示される低級アルキル基は、シクロアルキル基であってもよい。シクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサンであり、好ましくはシクロプロパン、シクロブタンである。

該低級アルキル基が置換してもよいハロゲンは、フッ素、塩素、臭素などが挙げられ、好ましくはフッ素である。

**【0012】**

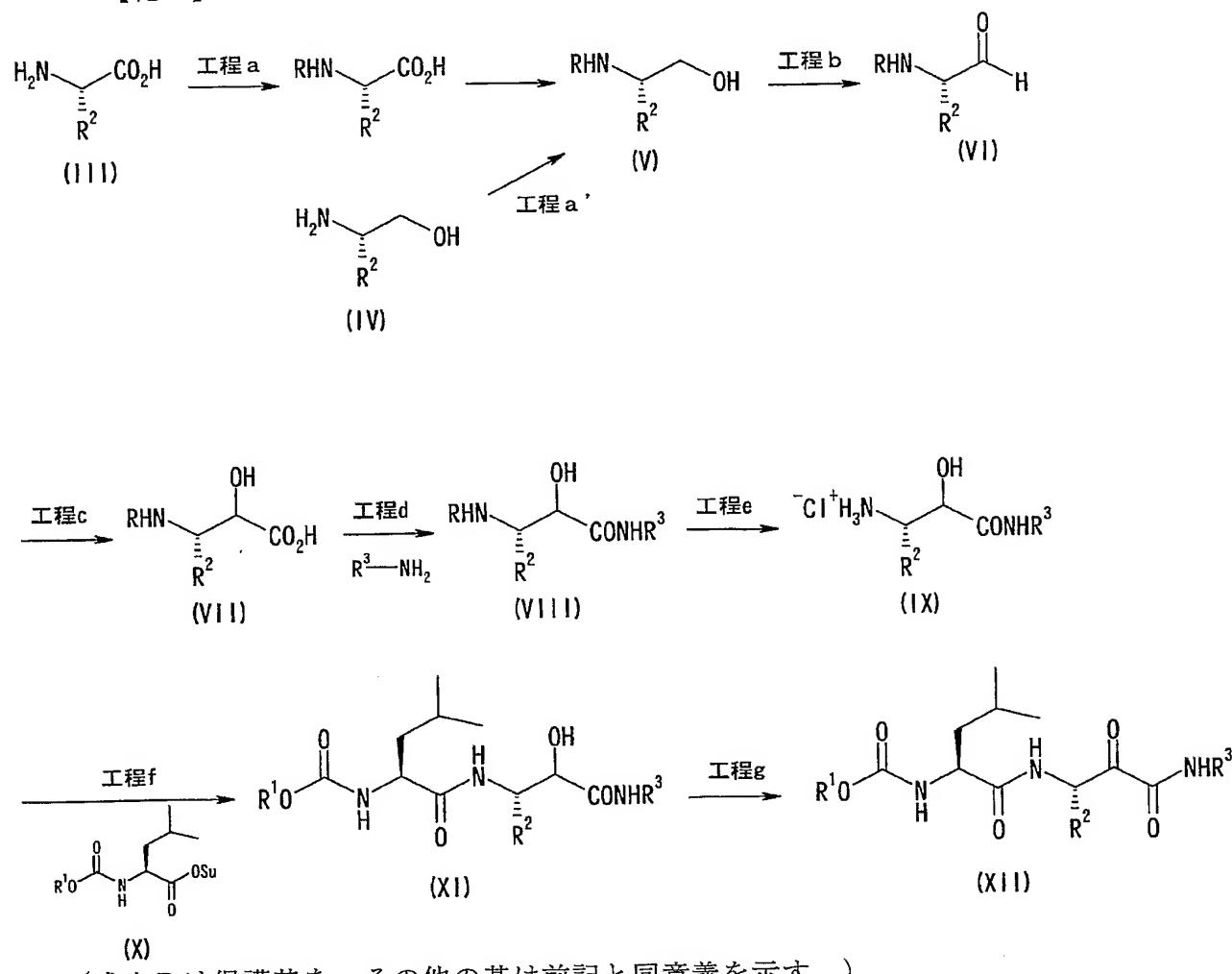
$R^3$  で示される縮合多環式炭化水素基としては、例えばインダニル、インデニル、ナフチル、アントラニル、ペンタレニル、アズレニルなどが挙げられるが、インダニルが好ましい。

さらに、本発明は、本発明化合物の各種の溶媒和や結晶多形の物質ならびにプロドラッグをも包含する。

**【0013】**

本発明の化合物は、例えば以下の方法で合成できる。

**【化4】**



(式中 R は保護基を、その他の基は前記と同意義を示す。)

## 【0014】

工程aは、式(I II)で示されるアミノ酸のアミノ基に保護基を付加し、これを混合酸無水物とした後、還元剤で還元し、式(V)で示される化合物〔以下、化合物(V)という。〕を得る工程である。上記保護基の付加、除去は公知の手段により行うことができる。上記保護基としては、例えば、ホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニルもしくはC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシカルボニルなど)などが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。好ましくは、tert-ブロキシカルボニル(Boc)である。

上記反応で用いられる還元剤としては水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどが挙げられる。好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。反応温度は-40℃から30℃、好ましくは-20℃から0℃である。

化合物(V)は、式(IV)で示されるアミノアルコールに、上記アミノ基の保護基を同様に付加することによって得ることもできる(工程a')。

## 【0015】

工程bは、化合物(V)をジメチルスルホキシド(DMSO)の活性化剤存在下、DMSO酸化することにより、式(VI)で示される化合物〔以下、化合物(VI)という。〕を得る工程である。DMSO酸化は、公知の方法により行うことができ、例えばDMSO単独、あるいはDMSOと酸化反応を阻害しない溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン、エーテルなど)の混合溶媒に溶解し、化合物(V)1モルに対し通常約1～約10倍モルのジイソプロピルエチルアミンを添加する。上記におけるDMSOの使用量は、化合物(V)1gに対し約1～約20mLである。上記DMSOの活性化剤としては、例えば三酸化硫黄ピリジン錯体、オキサリルクロリド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、無水酢酸などが有利に使用でき、特に三酸化硫黄ピリジン錯体が好適である。

## 【0016】

工程cは、化合物(VI)を亜硫酸水素ナトリウムで処理した後、シアノ化ナトリウムと反応させてシアノヒドリン体とし、このものを精製することなく酸またはアルカリ触媒存在下で加水分解し、α-ヒドロキシ-β-アミノ酸をジアステレオマーの混合物とし、次いで、このα-ヒドロキシ-β-アミノ酸のアミノ基に上記したアミノ基の保護基を再度同様に付加し、式(VII)で示される化合物〔以下、化合物(VII)という。〕をジアステレオマーの混合物として得る工程である。

この加水分解は、酸(塩酸、硫酸、酢酸、ギ酸など)または、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなど)と共に加熱または、加熱還流下で行う。加熱温度は、約50～約100℃程度である。溶媒は、有機溶媒(例えばジオキサン、テトラヒドロフランなど)と水の混合溶媒を好ましく用いることができる。

## 【0017】

工程dは、化合物(VII)を様々なアミンと縮合させて式(VIII)で示される化合物〔以下、化合物(VIII)という。〕を得る工程である。

アミンとしては、目的とする化合物に即して適宜好ましいアミンを選択すればよく、例えばエチルアミン、プロピルアミン、シクロプロピルアミン、ブチルアミン、シクロブチルアミン、メトキシエチルアミン、2-フェノキシエチルアミン、2-アミノインダン、2,2,2-トリフルオロエチルアミンなどが挙げられる。

上記縮合は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩およびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水縮合剤の存在下で行うことが

好ましい。縮合反応に使用される有機溶媒としてはN, N-ジメチルホルムアミド、DM SO<sub>2</sub>、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は、氷冷下から室温の範囲である。

## 【0018】

工程eは、化合物(IX)を塩酸酸性下でアミノ保護基の脱離反応により式(X)で示されるアミン塩酸塩〔以下、化合物(X)という。〕を得る工程である。アミノ保護基の脱離反応は、慣用的方法、例えば、通常使用される有機溶媒に溶解し、酸の存在下攪拌することによりアミノ保護基を脱離することができる。酸としては塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。また、市販されている塩酸の酢酸オロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などを用いて脱離することもできる。反応温度は、氷冷下から室温の範囲である。

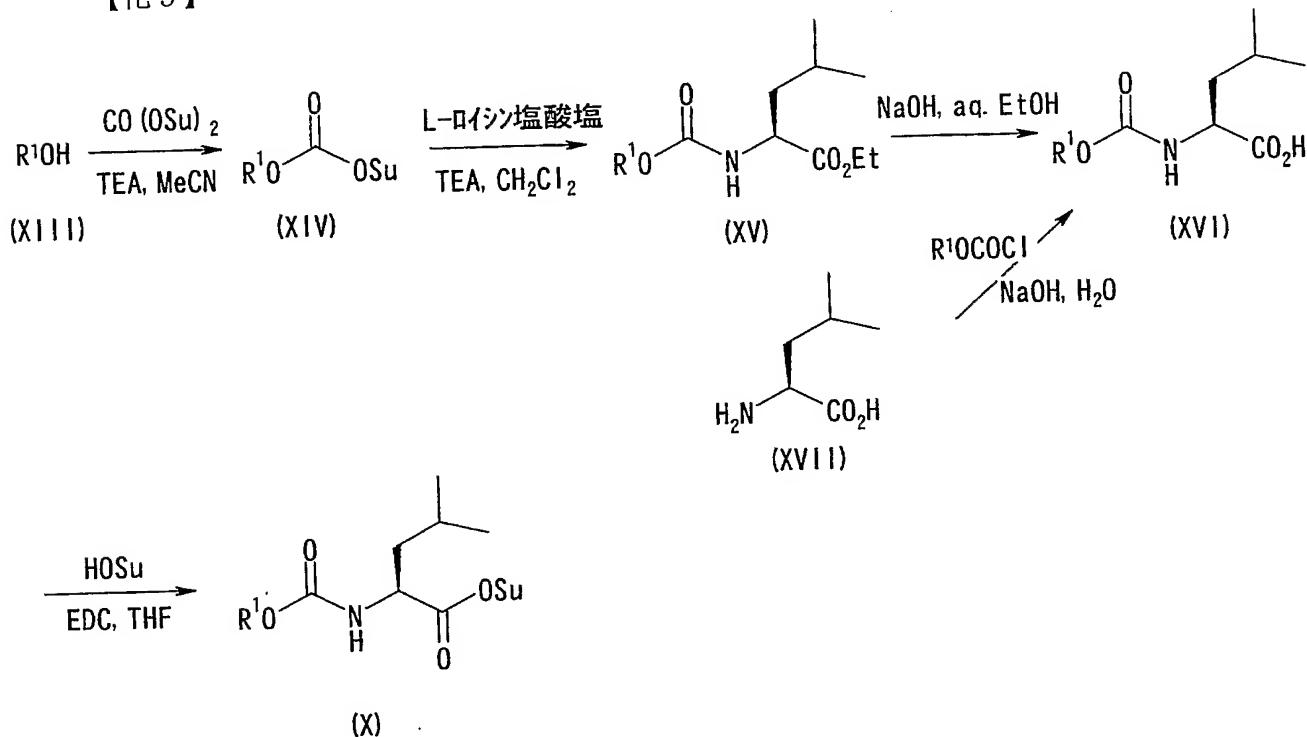
## 【0019】

工程fは、化合物(IX)と式(X)で示される化合物〔以下、化合物(X)という。〕をトリエチルアミン存在下に縮合することにより式(XI)で示される化合物〔以下、化合物(XI)という。〕を得る工程である。

## 【0020】

上記化合物(X)は、下記の一般的な反応ルートに従い製造することができる。

## 【化5】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

式(IX)で示されるアルコール〔以下、化合物(IX)という。〕と炭酸ジ(N-スクシンイミジル)とを反応させることにより式(XIV)で示される混合炭酸エステル体とし、これをトリエチルアミン存在下、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩と縮合すると、式(XV)で示される化合物〔以下、化合物(XV)という。〕が得られることによって式(XVI)で示される化合物〔以下、化合物(XVI)という。〕が得られる。また、化合物(XVI)は、L-ロイシンとクロロギ酸エステルを直接反応させることによって得ることもできる。得られた化合物(XVI)はヒドロキシスクシンイミド(HOSu)と反応させ式(X)で示されるスクシンイミドエステル体〔以下、化合物(X)という。〕が製造できる。

## 【0021】

工程gは、化合物(XI)を酸化することによって式(XII)で示される化合物〔以下、化合物(XII)という。〕を得る工程である。該酸化方法としては、例えばクロム酸酸化に分類される二クロム酸ピリジニウム(PDC)酸化、クロロクロム酸ピリジニウム(PPC)酸化、ジョーンズ(Jones)酸化、コリンズ(Collins)酸化、またはDMSO酸化に分類されるスワン(Swern)酸化、DMSO-三酸化硫黄ピリジン錯体による酸化、DMSO-ジシクロヘキシルカルボジイミドによる酸化、DMSO-塩化オキサリルによる酸化、またはデスマーチン試薬(Dess-Martin periodinane)を用いるデスマーチン酸化、次亜ハロゲン酸による酸化、N-ハロゲノカルボン酸アミドによる酸化など、自体公知の方法を使用することができるが、とりわけデスマーチン酸化が好ましい。デスマーチン酸化を用いて酸化する場合は、化合物(XI)を通常使用される有機溶媒に溶解し、デスマーチン試薬を加えることで行うことができる。通常使用される有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどのような反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタンである。デスマーチン試薬の使用量は化合物(XI)に対して約1～約20倍モル当量で、好ましくは約1～約3倍モル当量である。反応温度は、特に限定されず、氷冷下から室温付近である。このように得られる化合物(XII)は、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより公知の手段により単離精製することができる。

## 【0022】

上記、各工程は、通常使用される反応に悪影響を与えない慣用の溶媒またはそれらの混合溶媒の存在下で行われる。反応に悪影響を与えない溶媒としては、例えばジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルが挙げられる。

## 【0023】

上記方法によって製造される一般式(I)で表される化合物としては、例えば((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物1)、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物2)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-メトキシエステル(化合物3)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物4)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステル(化合物5)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-シクロプロピルアミノ)-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物6)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(プロピル)アミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物7)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロブチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物8)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物9)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(2,

2, 2-トリフォルオロエチルアミノ) プロピル) アミノ) カルボニル) - 3-メチルブチル) カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物10)、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(2-インダニルアミノ)プロピル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物11)、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(2-メトキシエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物12)、((1S)-1-(((1S)-2, 3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物13)、((1S)-1-(((1S)-2, 3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(フェニルエチル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物14)、((1S)-1-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物14))、((1S)-1-((1S)-2, 3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)カルバミン酸2-メトキシエチルプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物15)、((1S)-1-(((1S)-2, 3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物16)、((1S)-1-((5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物17)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3, 6-ジオキサミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3, 6-ジオキサオクチルエステル(化合物18)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2-オクチルエステル(化合物19)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3, 6, 9-トリオキサウンデカニルエステル(化合物20)、((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸14-メトキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデカニルエステル(化合物21)、((1S)-1-((1S)-2, 3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物22)、((1S)-1-((1S)-2, 3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-メチルブチル)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物23)、および((1S)-1-((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2, 3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-(ピリジン-2-イル)エチルエステル(化合物24)などが挙げられる。好ましくは、化合物4、化合物17、化合物18、化合物19、化合物24である。

これら本発明化合物は文献未載の新規化合物であり、後記試験例に示すように優れたカルパイン阻害活性を有するため、それらを有効成分として、必要により後記の担体などを組み合わせることにより、カルパイン阻害剤としての医薬として有用である。

#### 【0024】

本発明化合物を含有する医薬は、哺乳動物(例えばヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)のカルパインが関与する疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症(例えば黄斑部浮腫、網膜剥離、視神経炎、視野異常、光覚異常、色覚異常など)、血管新生を伴う疾患などの予防または治療剤として有用である。

る。

また、本発明化合物は組織移行性および吸収性に優れ、かつ毒性も非常に低く安全性にも優れている。

本発明化合物を含有する医薬は全身的または局所的に投与される。全身的には経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射など非経口的にも投与される。局所的には、皮膚、粘膜、鼻内、眼内などに投与される。

### 【0025】

本発明化合物を含有する医薬の製剤形態としては、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、坐剤などの固形剤、およびシロップ剤、注射剤、点眼剤、点鼻剤などの液剤などが挙げられる。顆粒および錠剤として製造する場合には、医薬上許容される添加剤、例えば賦形剤（乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、結晶セルロースなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムなど）、崩壊剤（デンプン、カルメロースナトリウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（デンプン糊液、ヒドロキシプロピルセルロース液、カルメロース液、アラビアゴム液、ゼラチン液、アルギン酸ナトリウム液など）などを用いることにより任意の剤形を製造することができる。また、顆粒剤および錠剤には、適当なコーティング剤（ゼラチン、白糖、アラビアゴム、カルナバロウなど）、腸溶性コーティング剤（例えば酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなど）などで剤皮を施してもよい。

### 【0026】

カプセル剤として製造する場合には、公知の賦形剤、例えば流動性と滑沢性を向上させるためのステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクまたは軽質無水ケイ酸、加圧流動性のための結晶セルロースや乳糖、或いは上記崩壊剤などを適宜選択し、本発明化合物と均等に混和または粒状、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものをカプセルに充填するか、適当なカプセル基剤（ゼラチンなど）にグリセリンまたはソルビトールなど加えて塑性を増したカプセル基剤で被包成形してもよい。これらカプセル剤には必要に応じて、着色剤、保存剤〔二酸化イオウ、パラベン類（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル）〕などを加えることができる。カプセル剤は、通常のカプセル剤の他、腸溶性コーティングカプセル剤、胃内抵抗性カプセル剤、放出制御カプセル剤とすることもできる。腸溶性カプセル剤とする場合、腸溶性コーティング剤でコーティングした本発明化合物または本発明化合物に上記の適当な賦形剤を添加したものをお通常のカプセルに充填する。あるいは、腸溶性コーティング剤でコーティングしたカプセル、もしくは腸溶性高分子を基剤として成形したカプセルに本発明化合物または本発明化合物に上記の適当な賦形剤を添加したものの充填することができる。

坐剤として製造する場合には、坐剤基剤（例えばカカオ脂、マクロゴールなど）を適宜選択して使用することができる。

シロップ剤として製造する場合には、例えば安定剤（エデト酸ナトリウムなど）、懸濁化剤（アラビアゴム、カルメロースなど）、矯味剤（单シロップ、ブドウ糖など）、芳香剤などを適宜選択して使用することができる。

### 【0027】

注射剤、点眼剤または点鼻剤として製造する場合、医薬上許容される添加剤、例えば等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、ブドウ糖、プロピレンジリコールなど）、緩衝剤（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸緩衝液、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、保存剤（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシアミノカプロン酸緩衝液など）、増粘剤（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ホウ砂など）、安定化剤（亜硫酸水素ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリエチレンジリコールなど）、

ウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など)などを適宜添加した溶液に、本発明化合物を溶解または分散することによって製造することができる。

#### 【0028】

上記注射剤、点眼剤および点鼻剤における添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧が約229～約343mOsmとなるよう、約0.5～約5.0w/v%を添加するのが好ましい。また、緩衝剤は約0.01～約2.0w/v%程度、増粘剤は約0.01～約1.0w/v%程度、安定化剤は約0.001～約1.0w/v%程度添加するのが好ましい。pH調整剤は、適宜添加し、通常pH約3～約9、好ましくは約4～約8になるように添加する。

#### 【0029】

本発明化合物の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、例えば内服剤として成人に投与する場合は、1日数回、1回量約1～約200mg、好ましくは約10～約100mgである。また、注射剤として成人に投与する場合は、1日1回、約0.1～約50mg、好ましくは約1～約30mgである。また、局所的に目に使用する場合には、本発明化合物を通常約0.001～約1.0w/v%、好ましくは約0.01～約0.5w/v%含有する点眼液を、1回約20～約50μL、1日数回点眼するのがよい。

#### 【実施例】

#### 【0030】

本発明を以下の参考例、実施例、試験例および製剤例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

なお、実施例で述べる化合物の分析値において、融点はYanaco社製MP-500V型(補正なし)を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトル(NMR)はVarian製Gemini 2000型(300MHz)を用いて測定した。マトリックス支援イオン化一飛行時間型マススペクトル(MALDI-TOF MS)は、PerSeptive社製Voyager DE質量分析装置を用いて測定し、質量数は標準物質(α-シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸)で補正した。

#### 【0031】

#### 【参考例1】

(1) N-(2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

L-ロイシン(25g, 0.19mol)を2M水酸化ナトリウム水溶液(0.12L)に溶解し、この溶液にクロロギ酸2-メトキシエチルエステル(30g, 0.22mol)と1M水酸化ナトリウム水溶液を氷冷条件下で同時にゆっくりと加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した後、水(600mL)を加え希釈し、ジエチルエーテル(2×200mL)で洗浄した。水層をアイスバスで冷却し、6M塩酸を加えることでpH3に調整した。この溶液を酢酸エチル(5×150mL)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮しN-(2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシン(41g, 92%)を無色オイル状物として得た。

(2) N-(2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシン(20g, 86mmol)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(13g, 0.11mmol)をテトラヒドロフラン(200mL)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21g, 0.11mol)のジクロロメタン(200mL)懸濁液を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(300mL)で溶解し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮し表題化合物(27g, 95%)を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3H, J=6.6), 0.93 (d, 3H, J=6.6), 1.57-1.84 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.51 (t, 2H, J=4.7), 4.10 (t, 2H, J=4.7), 4.40 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.1).

### 【0032】

#### 〔参考例2〕

(1) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(1.0g, 11mmol)のアセトニト(50mL)溶液を攪拌しながら、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート(4.3g, 17mmol)とトリエチルアミン(4.4g, 17mmol, 4.8mL)を室温で加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水を加えた。有機素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮しN-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナート(2.6g)を定量的に褐色オイル状物として得た。

(2) L-ロイシンエチルエステル塩酸塩(2.7g, 14mmol)とトリエチルアミン(2.9g, 28mmol)のジクロロメタン溶液(50mL)にN-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナート(2.6g, 11mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を加えた。この反応液を室温で18時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(200mL)で溶解し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水を加えた。有機層を酢酸エチル(200mL)で抽出し、有機層を1M塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄しN-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシンエチルエステル(3.1g, 98%)を白色固体として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシンエチルエステル(2.9g, 11mmol)のエタノール(100mL)溶液に水酸化ナトリウム水溶液(33mL)を加えた。この溶液を氷冷下で3時間攪拌しに1M水酸化ナトリウム水溶液(33mL)を加えた。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出後、塩酸を加えることでpH3に調整した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルで抽出後、有機層を1M塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、無色ドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシン(2.6g, 85%)を無色結晶として得た。

融点：94.9-96.0°C.

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3H, J=6.0), 0.92 (d, 3H, J=6.3), 1.55-1.82 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 3.64-3.84 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, J=7.8).

### 【0033】

#### 〔参考例3〕

N-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに4-ヒドロキシテトラヒドロ-4H-ピランを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、N-スクシンイミジルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルカルボナートを褐色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代

わりにN-スクシンイミジルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色固体として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを無色固体として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3H, J=6.0), 0.92 (d, 3H, J=6.3), 1.43-1.93 (m, 7H), 2.80 (s, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, J=7.8).

#### 【0034】

#### 【参考例4】

N-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクリンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにジエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、5-メトキシ-3-オキサペンチルN-スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに5-メトキシ-3-オキサペンチルN-スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル-L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-((5-メトキシ-3-オキサペンチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.90 (dd, 6H, J=9.5, 6.5), 1.56-1.80 (m, 3H), 2.80 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J=7.8).

#### 【0035】

#### 【参考例5】

N-((8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクリンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにトリエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルN-スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルN-スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル) -L-ロイシンの代わりにN-((8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3H, J=6.3), 0.92 (d, 3H, J=6.3), 1.56-1.82 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 3.59 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.8).

### 【0036】

#### [参考例6]

N-((11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにテトラエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルN-スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルN-スクシンイミジルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンを無色オイル状物として得た。

(4) N-((2-メトキシエトキシ)カルボニル) -L-ロイシンの代わりにN-((11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91 (dd, 6H, J=9.3, 6.3), 1.56-1.77 (m, 3H), 2.81 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 10H), 3.59 (t, 2H, J=4.7), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.8).

### 【0037】

#### [参考例7]

N-((14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル) -L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりにペンタエチレングリコールモノメチルエーテルを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルN-スクシンイミジルカルボナートを無色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりに14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルN-スクシンイ

ミジルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((14-メトキシジルカルボナート)カルボニル)-L-ロイシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルオキシ)カルボニル)エンチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)ーL-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((14-メトキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサデカニルオキシ)カルボニル)ーL-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((14-メトキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサデカニルオキシ)カルボニル)ーL-ロイシンを無色オイル状物として得た

（4）  $N - ((2\text{-メトキシエトキシ})\text{カルボニル}) - L\text{-ロイシン}$  の代わりに  $N - ((14\text{-メトキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデカニルオキシ})\text{カルボニル}) - L\text{-ロイシン}$  を用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (d, 3 H, J = 6.6), 1.57-1.82 (m, 3 H), 2.81 (s, 0.92 (d, 3 H, J = 6.3), 3.24 (s, 3 H), 3.43 (m, 2 H), 3.51 (m, 1.4 H), 3.59 (m, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 8.05 (d, 1 H, J = 7.8).

[0038]

[参考例 8]

[参考例 8] (3S)-3-アミノ-N-エチル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミド塩酸塩 (1) L-フェニルアラニノール (50 g, 66 mmol) のテトラヒドロフラン (140 g, 0

(1) L-フェニルアラニノール (4.0 g, 0.013 mol) の水溶液にジ-*t*-ブチルジカルボナート (140 g, 0.67 mol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液と 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (660 mL) を氷冷条件下で同時にゆっくりと加えた。この溶液を室温で 18 時間攪拌し、酢酸エチル (1 L) を加えた。この溶液を 1M 塩酸、飽和有機溶媒を減圧留去した後、無水硫酸マグネシウムで脱水後、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチル/ヘキサン (1:10) 混液から再結晶し、無色結晶として得た。

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (6.9 g, 0.28 mol) を DMSO (280 mL) とジクロロメタン (140 mL) に溶解し、この溶液をアイスバスで冷却した。そこへ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.10 g, 0.82 mol) と精製した三酸化イオウピリジン錯体の (1.30 g, 0.82 mol) の DMSO (100 mL) 懸濁液を加えた。この溶液を氷冷下で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで (1.5 L) で希釈し、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサン混液から結晶化し N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノール (5.3 g, 77%) を無色結晶として得た。

(3) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナル(1.7 g, 6.7 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解し、この溶液を5°Cに冷却した。亜硫酸水素ナトリウム(7.0 g, 6.7 mmol)を水(150 mL)に溶解し、5°Cに冷却した。この溶液をアルデヒド溶液に加え5°Cで18時間攪拌した。青酸ナトリウム(4.0 g, 8.1 mmol)を水(100 mL)に溶かし、酢酸エチル(300 mL)とともに上記の反応液へ加えた。この反応液を室温で5時間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮し、シアノヒドリン体を無色オイル状物として得た。このシアノヒドリン体をジオキサン(250 mL)と濃塩酸(250 mL)に溶解し、これにアニソール(10 mL)を加えた。この溶液を18時間緩やかに還流した。この反応液を室温に冷却後、減圧濃縮し褐色半固状物質を得た。これを水(100 mL)に溶解し、ジエチルエーテル(3×50 mL)で洗浄した。水層をDowex 50X8が

ラム (100-200 mesh, H<sup>+</sup>型; 25×1.8 cm) に付し、pH 5.5 になるまで水で洗浄し、2Mアンモニウム水 (約1.5 L) で溶出した。溶出したアンモニウム水を減圧濃縮して (3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (1.2 g, 8.8%) を白色固体として得た。

(4) (3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (1.1 g, 5.6 mmol) を 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 mL) に溶解し、この溶液にジ-tertブチルジカルボナート (1.2 g, 5.7 mmol) のジオキサン (7.0 mL) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。そこへ、水 (6.00 mL) を加え希釈し、ジエチルエーテル (2 × 2.00 mL) で洗浄した。この水層をアイスバスで冷却しながら、1M 塩酸 (2 × 2.00 mL) で抽出した酸を加えることにより pH 2 に調整し、ジエチルエーテル (3 × 2.50 mL) で抽出した有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水後、濃縮し (3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (1.2 g, 72%) を無色固体のジアステレオマーの混合物として得た。

(5) (3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (6.3 g, 21 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.0 g, 22.4 mmol) を DMF (45 mL) に溶解し、アイスバスで冷却した。そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4.6 g, 24 mmol) を加えた後、さらにエチルアミン水溶液 (3.0 mL) を加えた。この溶液を酢酸エチル (200 mL) で希釈した後、1M 塩酸の溶液を 18 時間攪拌した。この溶液を酢酸エチルおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮し ((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (5.8 g, 84%) を白色固体として得た。

(6) ((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステル(5.5 g, 17 mmol)を4 N塩酸/ジオキサン溶液(65 mL)に溶解し、この溶液を室温で3時間攪拌した。この溶液を減圧濃縮して表題化合物(4.4 g)を定量的に白色固体として得た。

融点: 162.8-163.3°C. (Major),  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.02 (t, 3 H, J=7.2), 2.93 (m, 2 H), 3.05-3.20 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 6.75 (d, 1 H, J=6.0), 7.19-7.37 (m, 5 H), 8.08 (m, 1 H), 8.17 (br s, 3 H). (Minor),  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.97 (t, 3 H, J=7.4), 2.80 (d, 2 H, J=6.9), 3.00 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H, J=5.4), 7.19-7.37 (m, 5 H), 8.03 (t, 1 H, J=5.7), 8.17 (br s, 3 H).

[0039]

[参考例 9]

(3 S) -3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルオクタヘド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにシクロプロピルアミノを用いて参考例(5)と同様反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

( ( 1 S ) - 1 - ベンジル - 3 - エチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソプロピルカルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステルの代わりに ( ( 1 S ) - 1 - ベンジル - 3 - シクロプロピルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソプロピル ) カルバミン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステルを用いて参考例 8 ( 6 ) と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点：162.9-163.3℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.44 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 2.50 (m, 0.5H), 2.65 (m, 0.5H), 2.82 (d, 1H, J=6.9), 2.94 (m, 1H), 3.60 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.87 (m, 0.5H), 4.26 (m, 0.5H), 6.45 (br s, 0.5H), 6.69 (br s, d, 0.5H, J=2.4), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.99 (d, 0.5H, J=4.2), 8.08 (br s, 1.5H), 8.09 (d, 0.5H, J=4.5), 8.23 (br s, 1.5H)。

## 【0040】

## [参考例10]

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-プロピルブタナミド塩酸

塩

エチルアミン水溶液の代わりにプロピルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)カルバミン酸1, 1-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(プロピルアミノ)プロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点：127.8-129.5℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82 (m, 3H), 1.35-1.47 (m, 2H), 2.82 (m, 0.5H), 2.95 (m, 3H), 3.09 (m, 0.5H), 3.58 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.92 (m, 0.5H), 4.31 (m, 0.5H), 6.55 (d, 0.5H, J=4.8), 6.77 (d, 0.5H, J=6.6), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.98-8.15 (m, 2.5H), 8.24 (br s, 1.5H)。

## 【0041】

## 参考例11.

(3S)-3-アミノ-N-シクロブチル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミド

塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにシクロブチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-シクロブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-3-シクロブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-3-シクロブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点：162.5-163.7℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.59 (m, 2H), 1.88-2.18 (m, 4H), 2.80 (d, 1H, J=6.6), 2.91 (m, 1H), 3.58 (m, 0.5H), 3.69 (m, 0.5H), 3.87 (m, 0.5H), 4.08 (m, 0.5H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.50 (d, 0.5H, J=5.4), 6.72 (d, 0.5H, J=6.0), 7.21-7.33 (m, 5H), 8.05 (br s, 1.5H), 8.19 (d, 0.5H, J=7.8), 8.20 (br s, 1.5H), 8.29 (d, 0.5H, J=8.1)。

## 【0042】

## [参考例12]

(3S)-3-アミノ-N-ブチル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにブチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点：141.0-141.4℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.86 (m, 3H), 1.16-1.47 (m, 4H), 2.80 (m, 0.5H), 2.99 (m, 3H), 3.13 (m, 0.5H), 3.57 (m, 0.5H), 3.70 (m, 0.5H), 3.92 (m, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 6.53 (br s, 0.5H), 6.77 (d, 0.5H, J=6.6), 7.19-7.39 (m, 5H), 7.97-8.15 (m, 2.5H), 8.22 (s, 1.5H)。

#### 【0043】

##### 【参考例13】

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりに2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点：103.0-108.5℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.71-2.85 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 2.5H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 6.75 (d, 0.5H, J=5.7), 6.98 (d, 0.5H, J=6.3), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.12 (br s, 1.5H), 8.25 (br s, 1.5H), 8.70 (m, 1H)。

#### 【0044】

##### 【参考例14】

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-インダニル)-4-フェニルブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりに2-アミノインダンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-1-ベンジル-3-(2-インダニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-1-ベンジル-3-(2-インダニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-インダニル)-4-フェニルブタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点：183.0-184.8℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.76-2.96 (m, 4H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.62 (m, 0

. 5 H) , 3. 74 (m, 0. 5 H) , 3. 92 (m, 0. 5 H) , 4. 25 - 4. 39 (m, 1 H) , 4. 49 (m, 0. 5 H) , 6. 48 (d, 0. 5 H, J = 5. 7) , 6. 72 (d, 0. 5 H, J = 5. 7) , 7. 13 - 7. 35 (m, 9 H) , 8. 15 (m, 3. 5 H) , 8. 26 (d, 0. 5 H, J = 7. 2) .

## 【0045】

## [参考例15]

(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニルブタナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにメトキシエチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1 S) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - オキソプロピル)カルバミン酸1, 1 - ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1 S) - 1 - ベンジル - 3 - エチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソプロピル)カルバミン酸1, 1 - ジメチルエチルエステルの代わりに((1 S) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - オキソプロピル)カルバミン酸1, 1 - ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - フェニルブタナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点：113. 9 - 117. 7 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2. 82 (d, 1 H, J = 6. 6) , 2. 95 (m, 1 H) , 3. 10 - 3. 19 (m, 2 H) , 3. 22 (s, 1. 5 H) , 3. 23 (s, 1. 5 H) , 3. 28 - 3. 34 (m, 2 H) , 3. 57 (m, 0. 5 H) , 3. 70 (m, 0. 5 H) , 3. 92 (m, 0. 5 H) , 4. 32 (m, 0. 5 H) , 6. 59 (d, 0. 5 H, J = 4. 5) , 6. 87 (d, 0. 5 H, J = 6. 0) , 7. 22 - 7. 36 (m, 5 H) , 7. 92 (t, 0. 5 H, J = 5. 7) , 7. 98 (t, 0. 5 H, J = 5. 1) , 8. 09 (br s, 1. 5 H) , 8. 24 (br s, 1. 5 H) .

## 【0046】

## [参考例16]

(3 S) - 3 - アミノ - N - エチル - 2 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタナミド塩酸塩

(1) Boc-L-ホモフェニルアラニン(20g, 72mmol)のジメトキシエタン(100mL)溶液にN-メチルモルホリン(7.2g, 72mmol)とクロロギ酸イソブチル(9.8g, 72mmol)を氷冷条件下で加えた。攪拌1時間後、反応液をろ過し、ろ液をアイスバスで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(4.1g, 107mmol)の水溶液(10mL)を加え、さらに水(300mL)を加えた。生じた沈殿物をろ取して、これを水およびメタノールで洗浄しN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモフェニルアラニノール(15g, 79%)を無色結晶として得た。

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノールの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモフェニルアラニノールを用いて参考例8(2)と同様の反応を行い、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモフェニルアラニナルを無色オイル状物として得た。

(3) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナルの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモフェニルアラニナルを用いて参考例8(3)と同様の反応を行い、(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタン酸を白色固体として得た。

(4) (3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸の代わりに(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタン酸を用いて参考例8(4)と同様の反応を行い、(3 S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタン酸を無色オイル状物として得た。

(5) (3 S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ

4-フェニル酪酸の代わりに (3S) - 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸を用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、(1S) - 3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

(6) ((1S) - 1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに ((1S) - 3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、(3S) - 3-アミノ-N-エチル-2-ヒドロキシ-5-フェニルペントナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点：134.4 - 134.9℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.65 - 1.96 (m, 2H), 2.54 - 2.76 (m, 2H), 3.07 - 3.23 (m, 2H), 4.15 (br s, 0.5H), 4.25 (br s, 0.5H), 6.44 (br s, 0.5H), 6.55 (br s, 0.5H), 7.17 - 7.33 (m, 5H), 7.99 (br s, 1.5H), 8.15 (t, 1H, J=6.2), 8.23 (br s, 1.5H)。

#### 【0047】

##### 【参考例17】

(3S) - 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-5-フェニルペントナミド塩酸塩

エチルアミン水溶液の代わりにシクロプロピルアミンを用いて参考例16(5)と同様の反応を行い、((1S) - 3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S) - 1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに ((1S) - 3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例16(6)と同様の反応を行い、(3S) - 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-5-フェニルペントナミド塩酸塩を白色固体として得た。

融点：140.2 - 141.3℃。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.46 - 0.64 (m, 4H), 1.64 - 1.99 (m, 2H), 2.54 - 2.78 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 4.13 (br s, 0.5H), 4.26 (br s, 0.5H), 6.37 (br s, 0.5H), 6.51 (br s, 0.5H), 7.17 - 7.33 (m, 5H), 8.05 (br s, 1.5H), 8.15 (d, 0.5H, J=4.5), 8.20 (d, 0.5H, J=4.8), 8.27 (br s, 1.5H)。

#### 【0048】

##### 【参考例18】

(3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチル-N-(2-フェノキシエチル)ヘキサナミド塩酸塩

(1) L-フェニルアラニノールの代わりにL-ロイシノールを用いて、参考例8(1)と同様の反応を行い、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシノール(70g, 84%)を無色オイル状物として得た。

(2) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニノールの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシノールを用いて参考例8(2)と同様の反応を行い、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシナールを無色オイル状物として得た。

(3) N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナールの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシナールを用いて参考例8(3)，

(4) と同様の反応を行い、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸を無色オイル状物として得た。

(4) (3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の代わりに(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸を用い、エチルアミン水溶液の代わりに2-フェノキシエチルアミンを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(5) ((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

融点：93.6-96.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.71-0.89 (m, 6H), 1.35-1.47 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 4H), 4.00-4.07 (m, 2H), 4.12 (d, 0.5H, J=3.6), 4.33 (d, 0.5H, J=1.8), 6.91-6.96 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.95 (br s, 1.5H), 8.19-8.29 (m, 2.5H).

#### 【0049】

##### 【参考例19】

3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-フェニルペンタナミド塩酸塩  
エチルアミン水溶液の代わりにアンモニアガスを用いて参考例8(5)と同様の反応を行い、(1-ベンジル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを白色固体として得た。

((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルの代わりに(1-ベンジル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)カルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステルを用いて参考例8(6)と同様の反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.82 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.85 (m, 0.5H), 4.26 (m, 0.5H), 6.48 (d, 0.5H, J=4.8), 6.75 (d, 0.5H, J=5.7), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.52 (m, 2H), 8.04 (br s, 1.5H), 8.17 (br s, 1.5H).

#### 【0050】

##### 【参考例20】

N-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)カルボニル)-L-ロイシンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル

(1) (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに(2-ピリジル)エタノールを用いて参考例2(1)と同様の反応を行い、N-スクシンイミジル2-(ピリジン-2-イル)エチルカルボナートを褐色オイル状物として得た。

(2) N-スクシンイミジル(3S)-3-テトラヒドロフラニルカルボナートの代わりにN-スクシンイミジル2-(ピリジン-2-イル)エチルカルボナートを用いて参考例2(2)と同様の反応を行い、N-((2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを無色オイル状物として得た。

(3) N-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルの代わりにN-((2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを用いて参考例2(3)と同様の反応を行い、N-((2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを

白色固体として得た。

(4) N-(2-メトキシエトキシ)カルボニル)-L-ロイシンの代わりにN-(2-(ピリジン-2-イル)エチルオキシ)カルボニル)-L-ロイシンを用いて参考例1(2)と同様の反応を行い、表題化合物を無色オイル状物として得た。

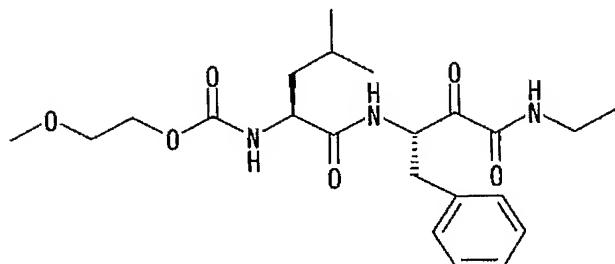
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82-0.91 (m, 6H), 1.42-1.76 (m, 3H), 2.76-2.81 (m, 4H), 3.00-3.06 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H, J=7.1, 5.3), 7.30 (d, 1H, J=7.8), 7.71 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, J=8.1), 8.50 (d, 1H, J=4.5).

### 【0051】

#### 【実施例1】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物1)

#### 【化6】



参考例1の化合物 (1.2g, 3.6mmol) と参考例8の化合物 (1.0g, 4.0mmol) のDMF溶液にトリエチルアミン (1.1g, 11mmol) を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶解し、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン (1:9) 混液で洗浄し、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル (0.75g, 47%) を白色固体として得た。

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル (0.7g, 1.6mmol) のジクロロメタン (70mL) 溶液にデス・マーチン試薬 (1.0g, 2.4mmol) を加えた。この溶液を室温で18時間攪拌した。そこへ、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (35mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (35mL) を加え、この溶液を室温で30分攪拌した。有機層を分離し、これを1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン混液で結晶化し表題化合物 (0.62g, 88%) を無色結晶として得た。

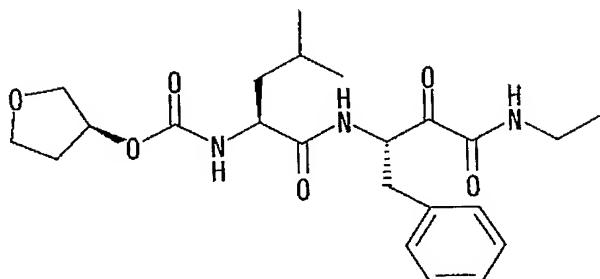
融点: 138.0-138.3°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.83 (d, 3H, J=7.5), 0.85 (d, 3H, J=7.2), 1.04 (t, 3H, J=7.1), 1.35 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J=4.5), 4.04 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 6H), 8.24 (d, 1H, J=7.2), 8.70 (m, 1H). MALDI-TOF-MS: C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 458.2267, 実測値, 458.2361.

### 【0052】

#### 【実施例2】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物2)

## 【化7】



参考例1の化合物の代わりに参考例2の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

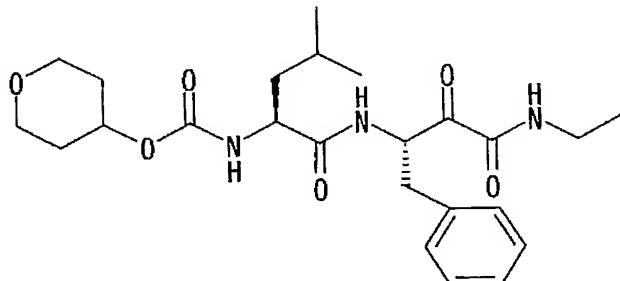
融点：158.9-160.7°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  0.83 (d, 3H, J=6.6), 0.85 (d, 3H, J=6.9), 1.04 (t, 3H, J=7.1), 1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.61-3.78 (m, 4H), 4.01 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 6H), 8.22 (d, 1H, J=7.2), 8.69 (t, 1H, J=5.7). MALDI-TOF-MS: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>  
 $(M+H)^+$ , 448.2447, 実測値, 448.2509.

## 【0053】

## 【実施例3】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(エチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステル(化合物3)

## 【化8】



参考例1の化合物の代わりに参考例3の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：140.0-141.8°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  0.84 (m, 6H), 1.04 (t, 3H, J=7.2), 1.35 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 6H), 8.22 (6 (m, 1H), 8.69 (t, 1H, J=5.7). MALDI-TOF-M  
 $d$ , 1H, J=7.2), 8.69 (t, 1H, J=5.7). MALDI-TOF-MS: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>  
 $(M+H)^+$ , 448.2447, 実測値, 448.2509.

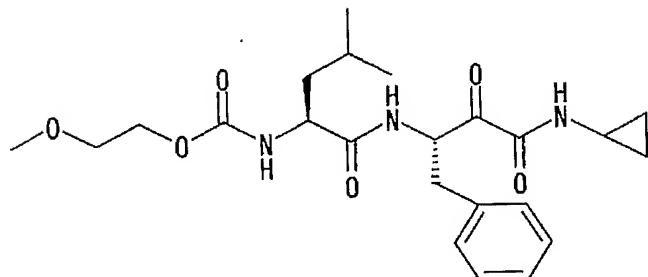
S : C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 484.2424, 実測値, 484.248  
6.

## 【0054】

## [実施例4]

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物4)

## 【化9】



参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

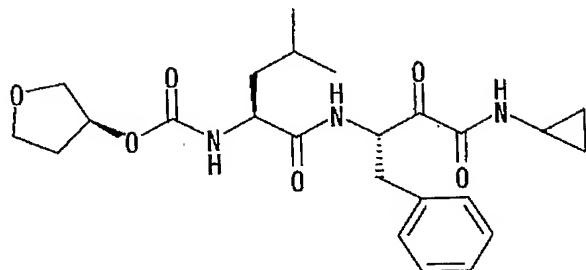
融点：112.4-113.5°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, J=6.6), 0.85 (d, 3H, J=6.6), 1.35 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.68-2.88 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J=4.5), 4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 6H), 8.25 (d, 1H, J=7.2), 8.73 (d, 1H, J=4.8). MALDI-TOF-MS: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 470.2267, 実測値, 470.2441. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+6.3° (c 0.20, DMSO)

## 【0055】

## [実施例5]

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物5)

## 【化10】



参考例1の化合物の代わりに参考例2の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：169.2-170.5°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

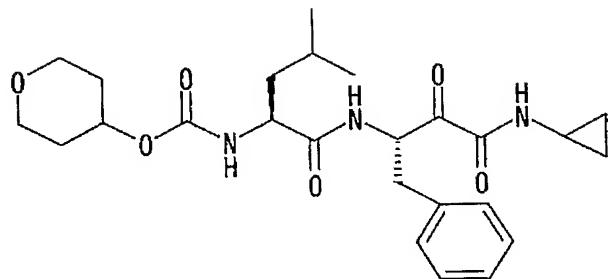
$\delta$  0. 58 (m, 2 H), 0. 65 (m, 2 H), 0. 83 (d, 3 H, J = 8. 1), 0. 85 (d, 3 H, J = 6. 9), 1. 34 (m, 2 H), 1. 55 (m, 1 H), 1. 83 (m, 1 H), 2. 08 (m, 1 H), 2. 79 (m, 2 H), 3. 12 (m, 1 H), 3. 61-3. 80 (m, 4 H), 4. 02 (m, 1 H), 5. 08 (m, 1 H), 5. 17 (m, 1 H), 7. 22-7. 35 (m, 6 H), 8. 24 (d, 1 H, J = 6. 6), 8. 74 (d, 1 H, J = 5. 1). MALDI-TOF-MS: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 482. 2267, 実測値, 482. 2586.

## 【0056】

## 【実施例6】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルエステル(化合物6)

## 【化11】



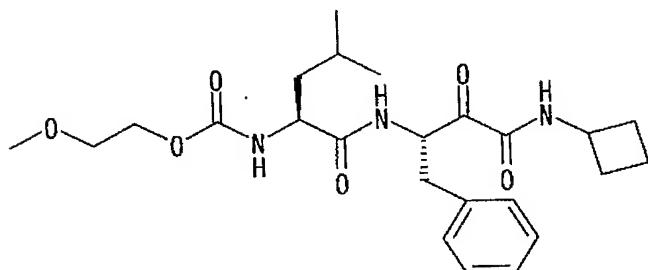
参考例8の化合物の代わりに参考例10の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-((プロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸  
2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：108.8-109.9°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  0.83 (m, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, J=14.0, 9.2), 3.08 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J=4.4), 4.04 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 6H), 8.24 (d, 1H, J=6.9), 8.68 (t, 1H, J=5.6). MALDI-TOF-MS: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 450.2604, 実測値, 450.2832.

## 【0058】

【実施例8】  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロブチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物8)

## 【化13】



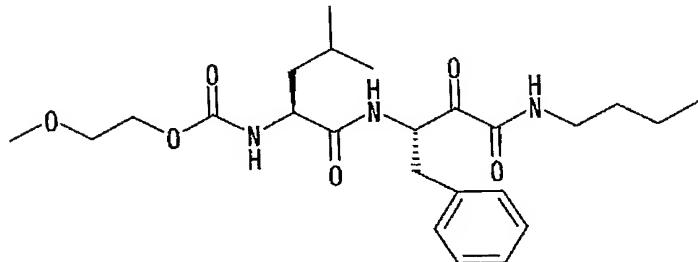
参考例8の化合物の代わりに参考例11の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロブチルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸  
2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：114.2-115.3°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  0.84 (m, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.49-1.72 (m, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.81 (dd, 1H, J=13.8, 9.3), 3.10 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.03 (m, 3H), 4.21 (H), 5.15 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 8.24 (d, 1H, J=7.2), 8.91 (d, 1H, J=7.8). MALDI-TOF-MS: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 484.2424, 実測値, 484.2400.

## 【0059】

【実施例9】  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ)-2,3-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物9)

## 【化14】



参考例8の化合物の代わりに参考例12の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

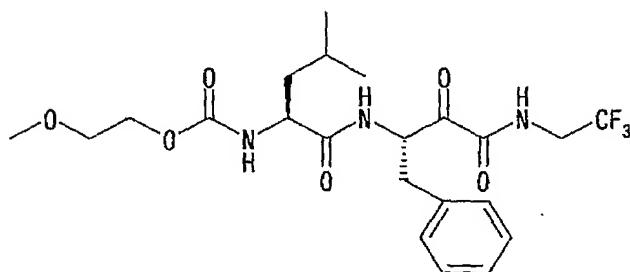
融点：94.0-95.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (m, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, J=13.8, 9.0), 3.10 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J=4.5), 4.04 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 6H), 8.23 (d, 1H, J=6.6), 8.67 (t, 1H, J=6.0). MALDI-TOF-MS : C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 464.2760, 実測値, 464.2870.

## 【0060】

## [実施例10]

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物10)

## 【化15】



参考例8の化合物の代わりに参考例13の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

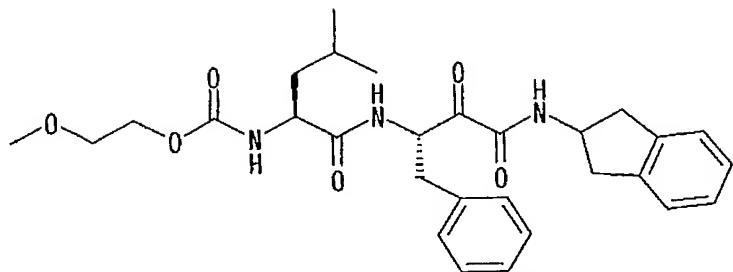
融点：152.5-153.9°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.84 (m, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H, J=14.0, 8.6), 3.10 (dd, 1H, J=14.1, 4.8), 3.25 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J=4.7), 3.90 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 5.14 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 6H), 8.34 (d, 1H, J=6.9), 9.29 (m, 1H). MALDI-TOF-MS : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 490.2165, 実測値, 490.2434.

## 【0061】

## [実施例11]

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(2-イソダニルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物11)

【化 1 6】



参考例8の化合物の代わりに参考例14の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、  
 $(1S)-1-((1S)-1-\text{ベンジル}-2-\text{ヒドロキシ}-3-(2-\text{インドニルアミノ})-3-\text{オキソプロピル)アミノカルボニル}-3-\text{メチルブチルカルバミン酸}2-\text{メトキシエチルエステル}$ を経て表題化合物を無色結晶として得た。

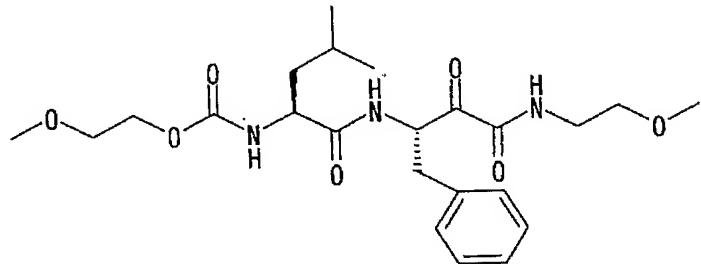
ミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を黑色粘稠として得た。  
 融点: 141.9-143.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  0.83 (d, 3 H, J=6.9), 0.86 (d, 3 H, J=6.9), 1.36 (m, 2 H), 1.57 (m, 1 H), 2.80-2.96 (m, 3 H), 3.10-3.18 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.47 (t, 2 H, J=4.7), 4.04 (m, 3 H), 4.50 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 7.13-7.30 (m, 10 H), 8.29 (d, 1 H, J=6.9), 8.97 (d, 1 H, J=7.2).  
 $\text{MALDI-TOF-MS: C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$  (M+H)<sup>+</sup>, 524.2760,  
 実測値, 524.2810.

[0062]

### [実施例 1 2]

(1 S) - 1 - (( ( ( 1 S ) - 1 - ベンジル - 2 , 3 - ジオキソ - 3 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) プロピル ) アミノ ) カルボニル ) - 3 - メチルブチル ) カルバミン酸 2 - メトキシエチルエステル ( 化合物 12 )

【化 1 7】



参考例 8 の化合物の代わりに参考例 15 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、  
 $\text{((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル}-3-\text{メチルブチル)$   
 ルバミン酸 2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

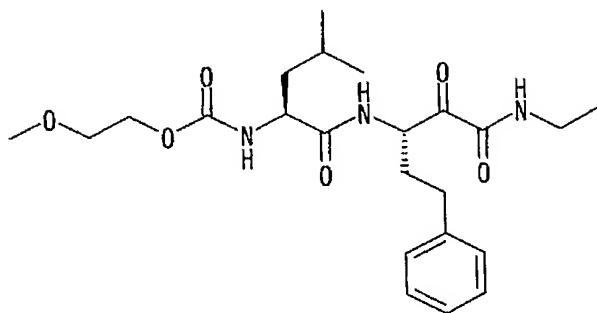
ルバミン酸2-メトキシエチルエスツルを経て表題化合物を黑色結晶。融点: 127.0–127.9°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $300\text{MHz}$ , DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.83 (d, 3 H, J=6.9), 0.86 (d, 3, J=6.9), 1.35 (m, 2 H), 1.56 (m, 1 H), 2.83 (dd, 1 H, J=13.8, 9.0), 3.11 (dd, 1 H, J=14.0, 4.4), 3.24 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.16–3.34 (m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 3.48 (t, 2 H, J=4.5), 4.04 (m, 3 H), 5.20 (m, 1 H), 7.18–7.30 (m, 6 H), 8.21 (d, 1 H, J=6.9), 8.66 (t, 1 H, J=5.4). MALDI-TOF-MS: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 488.2373, 実測値, 488.2680.

[0063]

### [寒施例 1 3 ]

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物13)

## 【化18】



参考例8の化合物の代わりに参考例16の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

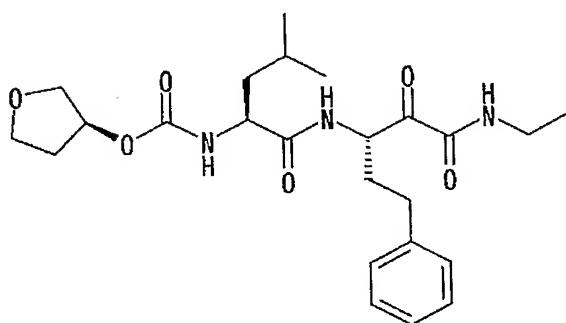
融点：119.1-120.4°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (t, 6H, J=6.3), 1.03 (t, 3H, J=7.2), 1.43 (t, 2H, J=7.2), 1.61-1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, J=4.7), 4.05-4.14 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.34 (d, 1H, J=8.4), 8.33 (d, 1H, J=6.9), 8.65 (t, 1H, J=5.9). MALDI-TOF-MS: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 450.2604, 実測値, 450.2701.

## 【0064】

## [実施例14]

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-エチルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物14)

## 【化19】



参考例1の化合物の代わりに参考例2の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例16の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-エチルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：111.9-114.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (t, 6H, J=6.3), 1.03 (t, 3H, J=7.2), 1.43 (t, 2H, J=7.2), 1.61-1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, J=4.7), 4.05-4.14 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.34 (d, 1H, J=8.4), 8.33 (d, 1H, J=6.9), 8.65 (t, 1H, J=5.9). MALDI-MS: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 450.2604, 実測値, 450.2701.

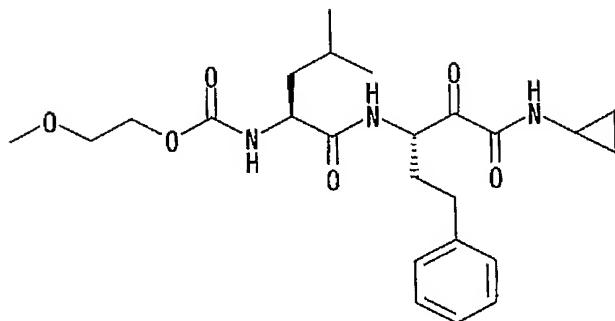
t, 2 H, J = 7. 4), 1. 60 - 1. 91 (m, 3 H), 2. 09 (m, 2 H), 2. 56 - 2. 76 (m, 2 H), 3. 07 - 3. 17 (m, 2 H), 3. 63 - 3. 82 (m, 4 H), 4. 02 - 4. 13 (m, 1 H), 4. 88 (m, 1 H), 5. 09 - 5. 13 (m, 1 H), 7. 16 - 7. 31 (m, 5 H), 7. 34 (d, 1 H, J = 8. 4), 8. 34 (d, 1 H, J = 6. 9), 8. 66 (t, 1 H, J = 5. 7). MALDI-TOF-MS: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 462.2604, 実測値, 462.2870.

## 【0065】

## 【実施例15】

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物15)

## 【化20】



参考例8の化合物の代わりに参考例17の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

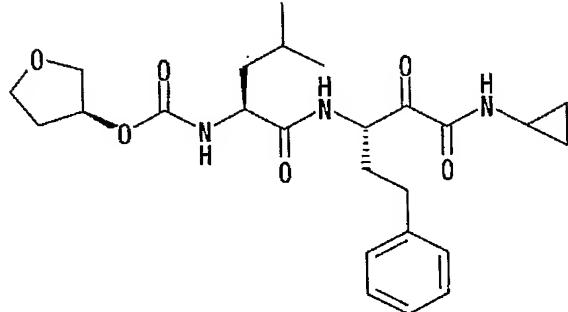
融点: 109.7 - 111.1°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.53 - 0.68 (m, 4 H), 0.87 - 0.91 (m, 6 H), 1.43 (t, 3 H, J = 7.2), 1.59 - 1.85 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 1 H), 2.56 - 2.74 (m, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.48 - 3.51 (m, 2 H), 4.05 - 4.14 (m, 3 H), 4.87 (m, 1 H), 7.17 - 7.36 (m, 6 H), 8.34 (d, 1 H, J = 6.6), 8.69 (d, 1 H, J = 5.1). MALDI-TOF-MS: C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 462.2604, 実測値, 462.2742.

## 【0066】

## 【実施例16】

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-3-シクロプロピルアミノ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステル(化合物16)

## 【化21】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 2 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 17 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(フェニルエチル)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

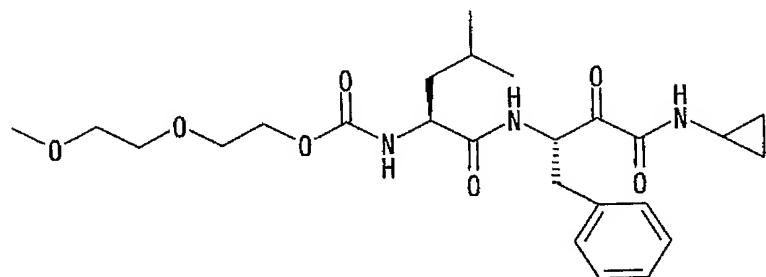
融点：115.8-116.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.56-0.59 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J=6.3), 1.42 (t, 2H, J=7.4), 1.60-1.91 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.56-2.76 (m, 3H), 3.63-3.81 (m, 4H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 8.34 (d, 1H, J=6.9), 8.69 (d, 1H, J=5.1). MALDI-TOF-MS: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 474.2601. 実測値, 474.2598.

### 【0067】

#### 【実施例 17】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物 17)

#### 【化22】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 4 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 9 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエス

テルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

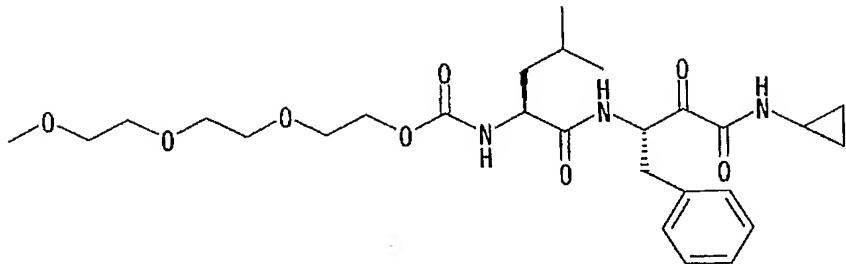
融点：127.9-128.7°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.54-0.66 (m, 4H), 0.81-0.86 (m, 6H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H, J=14.3, 9.2), 3.11 (dd, 1H, J=13.8, 4.2), 3.24 (s, 3H), 3.42-3.44 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.99-4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 6H), 8.22 (d, 1H, J=6.9), 8.71 (d, 1H, J=4.8). MALDI-TOF-MS: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 514.2530, 実測値, 514.2944. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+13.9° (c 0.20, DMSO)

### 【0068】

#### 【実施例 18】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステル(化合物 18)

## 【化23】



参考例1の化合物の代わりに参考例5の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ-カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸8-メトキシ-3,6-ジオキサオクチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

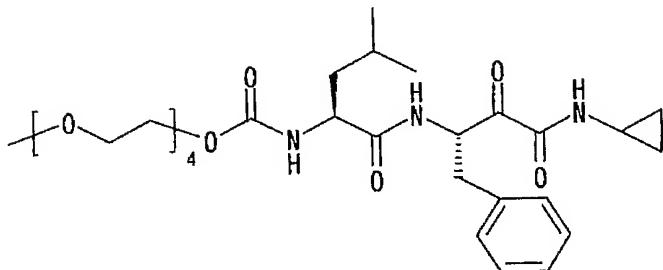
融点：116.0-117.2°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, J=7.8), 0.85 (d, 3H, J=6.9), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.51 (m, 6H), 3.56 (t, 2H, J=4.7), 4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 8.25 (d, 1H, J=6.9), 8.73 (d, 1H, J=5.1). MALDI-TOF-MS : C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 558.2792, 実測値, 558.2717. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.5° (c 0.20, DMSO)

## 【0069】

## 【実施例19】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステル (化合物19)

## 【化24】



参考例1の化合物の代わりに参考例6の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ-カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸11-メトキシ-3,6,9-トリオキサウンデカニルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：97.5-98.5°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.54-0.66 (m, 4H), 0.81-0.86 (m, 6H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H, J=14.0, 9.2), 3.11 (dd, 1H, J=14.1, 4.2), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.50-3.51 (m, 10H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 8.25 (d, 1H, J=7.2), 8.73 (d, 1H, J=5.1). MALDI-TOF-MS : C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (M+Na)

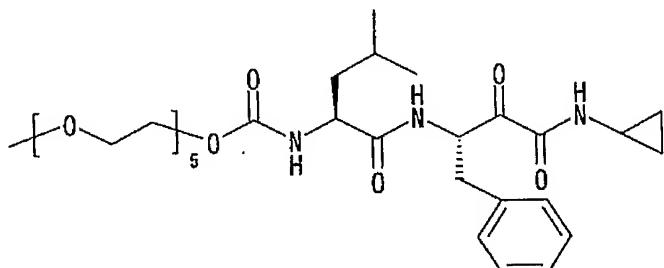
)<sup>+</sup>, 602.3054, 実測値, 602.3427. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +6.9° (c 0.20, DMSO)

## 【0070】

## 【実施例20】

((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-2,3-ジオキソ-3-(シクロプロピルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルエステル(化合物20)

## 【化25】



参考例1の化合物の代わりに参考例7の化合物を、参考例7の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸14-メトキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカニルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

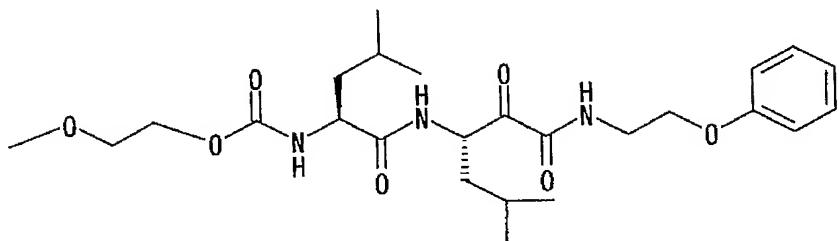
融点：98.5-99.9°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, J=6.9), 0.85 (d, 3H, J=7.8), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.51 (m, 14H), 3.56 (t, 2H, J=3.3), 4.04 (m, 3H), 5.17 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 6H), 8.24 (d, 1H, J=6.9), 8.72 (d, 1H, J=4.5). MALDI-TOF-MS: C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 646.3316, 実測値, 646.3404

## 【0071】

## 【実施例21】

((1S)-1-(((1S)-2,3-ジオキソ-1-(2-メチルプロピル)-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステル(化合物21)

## 【化26】



参考例8の化合物の代わりに参考例18の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-3-(2-フェノキシエチル)アミノプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-メトキシエチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

融点：99.7-100.5°C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
出証特2004-3123330

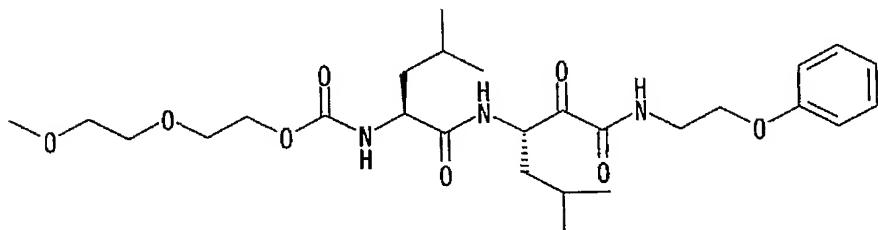
0. 88 (d d, 12 H,  $J = 12.0, 6.3$ ), 1. 35–1. 54 (m, 4 H),  
 1. 58–1. 75 (m, 2 H), 3. 25 (s, 3 H), 3. 46–3. 53 (m, 4 H),  
 4. 03–4. 07 (m, 5 H), 5. 06 (m, 1 H), 6. 91–6. 95 (m, 3 H),  
 7. 26–7. 31 (m, 3 H), 8. 15 (d, 1 H,  $J = 7.2$ ), 8. 81 (t, 1 H,  $J = 5.9$ ). MALDI-TOF-MS: C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 494.2866, 實測值, 494.2967.

[0072]

### [塞施例 22]

[実施例 22]  $(1S)-1-((1S)-2,3-\text{ジオキソ}-1-(2-\text{メチルプロピル})-3-(2-\text{フェノキシエチル})\text{アミノプロピル}\text{アミノカルボニル})-3-\text{メチルブチルカルバミン酸}5-\text{メトキシ}-3-\text{オキサベンチルエステル}$ （化合物 22）

【化27】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 4 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 18 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、( ( ( 1 S ) - 1 - ( ( ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - メチルプロピル ) - 3 - オキソ - 3 - ( 2 - フェノキシエチル ) アミノプロピル ) アミノ ) カルボニル ) - 3 - メチルブチル ) カルバミン酸 5 - メトキシ - 3 - オキサベンチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

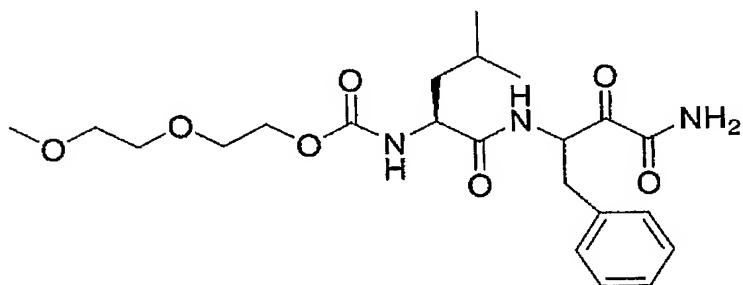
融点: 53.3-54.1°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (dd, 12H, J=12.2, 6.5), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.58-1.75 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 6H), 4.03-4.07 (m, 5H), 5.06 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 3H), 8.17 (d, 1H, J=6.9), 8.83 (t, 1H, J=5.7). MALDI-TOF-MS: C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>, 538.3128, 実測値, 538.3140.

[0 0 7 3]

### [寒施例 23]

(1S)-1-((1RS)-3-アミノ-1-ベンジル-2,3-ジオキソブロピル)アミノカルボニル-3-メチルブチルカルバミン酸5-メトキシ-3-オキサペンチルエステル(化合物23)

【化 2 8】



参考例 1 の化合物の代わりに参考例 4 の化合物を、参考例 8 の化合物の代わりに参考例 19 の化合物を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1RS)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニ

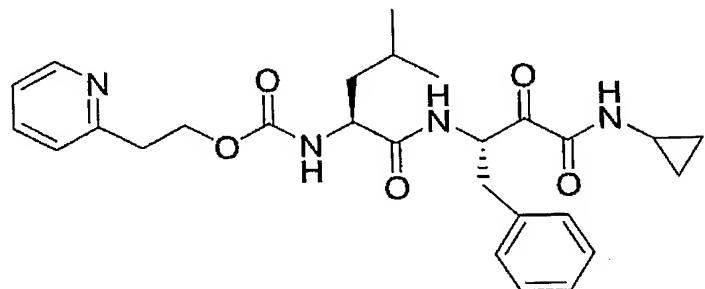
ル) - 3 - メチルブチル) カルバミン酸 5 - メトキシ - 3 - オキサペンチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.77 (d, 3H, J = 6.3), 1.05 - 1.63 (m, 3H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 4H), 4.03 (m, 3H), 5.22 (m, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 6H), 7.41 (d, 1H, J = 14), 8.06 (d, 1H, J = 18), 8.19 (d, 0.5H, J = 6.9), 8.26 (d, 0.5H, J = 7.5).

#### 【0074】

〔実施例24〕  
((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2-ジオキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-(ピリジン-2-イル)エチルエステル(化合物24)

#### 【化29】



参考例1の化合物の代わりに参考例20の化合物を、参考例8の化合物の代わりに参考例9の化合物を用いて実施例1と同様の反応を行い、((1S)-1-(((1S)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチル)カルバミン酸2-(ピリジン-2-イル)エチルエステルを経て表題化合物を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.58 - 0.66 (m, 4H), 0.83 (t, 6H, J = 7.1), 1.31 - 1.35 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H, J = 14.1, 9.3), 3.02 (t, 2H, J = 6.3), 3.11 (dd, 1H, J = 14.0, 4.1), 4.01 (m, 1H), 4.28 - 4.32 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 7.14 - 7.34 (m, 8H), 7.75 (t, 1H, J = 6.8), 8.23 (d, 1H, J = 7.2), 8.51 (d, 1H, J = 4.2), 8.71 (d, 1H, J = 4.5).

#### 【0075】

##### 〔試験例1〕

###### (1) $\mu$ -カルパインおよびm-カルパイン阻害活性の測定

$\mu$ -カルパインおよびm-カルパインの阻害活性は文献(Anal. Biochem., 1993年、第208卷, p. 387-392)に記載された方法に準じて測定した。すなわち、種々の濃度の被験化合物を含むDMSO溶液(2.5 μL)に、0.5 mg/mLのカゼイソペプチド、50 mMのトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)、20 mMのジチオスレイトールおよび1.0 nmolの $\mu$ -カルパイン(ヒト赤血球由来、コスモ・バイオ株式会社製)またはm-カルパイン(ブタ腎臓由来、コスモ・バイオ株式会社製)を含む反応液(200 μL)を96穴プレート上で加えた。そこへ、20 mMの塩化カルシウム水溶液(50 μL)を96穴プレート上で加えた。その後、20 mMの塩化カルシウム水溶液(50 μL)を加え、30 °Cで60分間反応させた。この反応液(100 μL)を別の96穴プレートに移し、精製水(50 μL)と50%のProtein Assay Dye Reagent(バイオラド社製; カタログNo. 500-0006)水溶液(100 μL)を

加えて室温で15分間放置した後、595 nmで吸光度を測定した。被験化合物を含まず同様に処理したものとコントロール値、20 mM塩化カルシウム水溶液の代わりに1 mM EDTA水溶液(50 μL)を加え同様に処理したものをプランク値とし、下記の式により算出される阻害率を計算し、50%阻害に必要な濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

阻害率(%) = {1 - (測定値 - プランク値) / (コントロール値 - プランク値)} × 100

## 【0076】

カルパイン阻害活性を表1に示した。本発明化合物はカルパインの活性を強く阻害した。

【表1】

化合物	酵素阻害活性(μM)	
	μ-カルパイン	m-カルパイン
化合物1	0.17	0.11
化合物2	0.15	0.11
化合物3	0.25	0.16
化合物4	0.11	0.10
化合物5	0.09	0.05
化合物6	0.12	0.13
化合物7	0.10	0.07
化合物8	0.17	0.08
化合物9	0.10	0.14
化合物10	0.45	0.34
化合物11	0.17	0.12
化合物12	0.18	0.11
化合物13	0.30	0.20
化合物14	0.16	0.20
化合物15	0.18	0.14
化合物16	0.14	0.10
化合物17	0.17	0.10
化合物18	0.19	0.12
化合物19	0.22	0.17
化合物20	0.42	0.19
化合物21	0.08	0.11
化合物22	0.09	0.16
化合物23	0.19	0.18
化合物24	0.029	0.017

## 【0077】

## 〔試験例2〕 溶解度

本発明化合物について、10 mMリン酸緩衝液(pH 7)に対する溶解度を測定した。表2に本発明化合物の溶解度を示す。

【0078】  
【表2】

化合物	溶解度 (mg/mL)
化合物1	1.2
化合物2	1.0
化合物3	0.84
化合物4	1.3
化合物6	0.76
化合物7	0.33
化合物12	0.74
化合物14	0.33
化合物17	0.65
化合物18	5.4
化合物19	8.3
化合物20	16.3

## 【0079】

【試験例3】 Caco-2を用いた透過性試験

カルチャーアンサート(ポリカーボネット製多孔質フィルター: FALCON<sup>TM</sup> 3096, 孔径, 3 μm; 面積, 0.31 cm<sup>2</sup>)上でCaco-2細胞(Catalog No. HTB-37, 入手先: ATCC, 繼代数: 56)を1×10<sup>5</sup> cells/cm<sup>2</sup>播種し、22日間培養(37°C, 5% CO<sub>2</sub>)して単層膜を調製した。培地には10%ウシ胎児血清(GIBCO BRL)、抗生素質-抗真菌剤、液体(GIBCO BRL)、非必須アミノ酸溶液(GIBCO BRL)および2 mmol/L L-グルタミン(GIBCO BRL)を含有したダルベッコ改変イーグル最小必須培地(GIBCO BRL)を用いた。あらかじめ、被験物質および対照物質を含まないハンクス平衡塩溶液(BRL)を用いた。頂端側(pH 6.5: 基底膜側, pH 7.4)中、1時間37°Cでプレインキュベーションした。頂端側(250 μL)に10 μMの被験物質または対照物質のハンクス平衡塩溶液(pH 6.5, 37°C)を作成させ、基底膜側(950 μL)に透過した被験物質を採取し、透過係数定量した。すなわち、1および2時間後に基底膜側から、500 μLを採取し、透過係数定量した。陽性対照にはプロプラノロールを、また、陰性対照には<sup>14</sup>C-マンニトールを求めた。被験物質の定量にはLC-MS/MSを、また、<sup>14</sup>C-マンニトールの定量には液体シンチレーションカウンターを用いた。

被験物質あるいは対照物質のCaco-2細胞の単層膜を介した透過量を求め、以下の式より見かけの透過係数(Papp)を算出した。

$$P_{app} = (\delta Q / \delta t) \times (1 / 60 A C_0)$$

P<sub>app</sub>: 見かけの透過係数(cm/s ec)

δQ/δt: 透過速度(pmol/min)

A: 細胞単層膜面積=0.33 (cm<sup>2</sup>)

C<sub>0</sub>: 頂端膜側の初濃度(pmol/mL)

## 【0080】

[試験例4] IAMカラムを用いた分配係数の測定

下記に示す条件でHPLCシステムにて分析を行い、それぞれの物質の保持時間を求めた。

カラム：IAM ファースト・スクリーン・ミニカラム (Regis Technologics, Inc.)

移動相：ダルベッコ・リン酸緩衝液 (pH 7.4)

検出波長：250 nm

カラム温度：室温

注入量：5.0~20 μL

流速：0.5 mL/min

試料溶液：被験物質 (5 mg) をアセトニトリル (100 μL) に溶解し移動相で1 mLとした。

さらに、下記式に測定結果を挿入し、分配係数 ( $k'$ <sub>IAM</sub>) を算出した。

$$k'_{IAM} = (t_R - t_0) / t_0$$

$t_0$  : アセトニトリル由来のピークの保持時間

$t_R$  : 被験物質のピークの保持時間

## 【0081】

本発明化合物の膜透過性の評価は、Caco-2細胞透過性 ( $P_{app}$  (頂端側→基底膜側)) および/またはそれと相関性があるIAMカラム分析での保持時間から求めた分配係数 ( $k'$ <sub>IAM</sub>) によって行った。

Caco-2細胞透過性を測定したすべての化合物は透過が吸収律速とならないと考えられている値  $P_{app} = 10^{-6}$  以上の値を示しており、またIAMカラム分析を行った化合物がCaco-2細胞透過性  $P_{app} = 10^{-6}$  に相当すると考えられる  $k'_{IAM} = 0.7$  以上の値をしめした。これらの結果は、経口投与による吸収において、消化管での膜透過性に問題を生じないであろうと考えられた。

【表3】

化合物	Caco-2 $P_{app}$ (a-b) (cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ) × 10 <sup>-6</sup>	IAM (Log $k'_{IAM}$ )
化合物4	2.7	1.20
化合物7	6.3	1.28
化合物9	10.5	1.70
化合物15	4.5	1.36
化合物17	—	1.27
化合物18	—	1.38
化合物19	—	1.44
プロピラノール	8.5	1.95
<sup>14</sup> C-マンニトール	0.6	—

## 【0082】

[試験例5] 血中移行性試験

カニクイザルに本発明化合物を経口投与 (10 mg/kg) し、経時的に採血し、血漿中の各化合物の濃度を測定した。最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) および血中濃度曲線下面積

(AUC) を表4に示した。

本発明化合物を経口投与した場合、試験例1で示した酵素阻害活性 (IC<sub>50</sub>) より高い濃度の化合物が血中に移行しており、優れた薬物動態を示すことが分かった。

【表4】

化合物	薬物動態	
	C <sub>max</sub> (μM)	AUC <sub>0→4 h</sub> (μM・h)
化合物2	0.59	0.61
化合物4	1.2	1.9
化合物7	0.65	0.87
化合物17	1.1	2.4
化合物18	0.66	1.6
化合物19	0.90	1.6

#### 【0083】

##### 〔製剤例1〕 錠剤

化合物4	5 g
デンプン	12 g
乳糖	27.2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.4 g

化合物4、乳糖およびデンプンを加えてよく混和し、湿性錠剤調製法に準じて打錠用顆粒とする。ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠し、錠剤400錠とする。錠剤は、必要に応じて、腸溶性コーティング剤(メタアクリル酸コポリマー)でコーティングする。

#### 【0084】

##### 〔製剤例2〕 点眼剤

化合物18	100 mg
ホウ酸	700 mg
ホウ砂	適量
塩化ナトリウム	500 mg
エデト酸ナトリウム	0.05 mg
塩化ベンザルコニウム	0.0005 mg
滅菌精製水	全量 100 mL

以上の成分を常法により無菌的に混和して点眼剤とする。

#### 【0085】

##### 〔製剤例3〕 注射剤

化合物17	100 mg
塩化ナトリウム	900 mg
1N水酸化ナトリウム	適量
注射用蒸留水	全量 100 mL

以上の成分を常法により無菌的に混和して注射剤とする。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0086】

本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたカルパイン阻害活性を有し、かつ吸収性にも優れているため、カルパインが関与する種々の疾患、例えば虚血性疾患、免疫疾

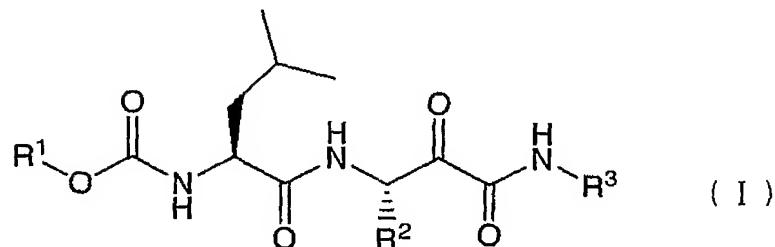
患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳組織障害による疾患、白内障、緑内障、網膜疾患、網脈絡膜疾患、光凝固による眼球後眼部合併症、血管新生を伴う疾患などの予防および治療剤として有用である。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 経口吸収性が高く、適度な血中濃度持続性を有し、かつ強力なカルパイン阻害活性を有する化合物を開発することである。

【解決手段】 カルパイン阻害活性を有する、下記一般式 (I)



( (式中、R<sup>1</sup>は低級アルコキシ基または複素環基で置換された低級アルキル基を示すか、複素環基を示し、R<sup>2</sup>はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>はハロゲン、低級アルコキシ基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を示すか、縮合多環式炭化水素基を示す。) で表される化合物を提供する。

【選択図】なし

特願 2004-234164

出願人履歴情報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

氏 名

千寿製薬株式会社

特願 2004-234164

出願人履歴情報

識別番号 [000199175]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号  
氏名 千寿製薬株式会社